



# PREDICCIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POR RESONANCIA MAMARIA LUEGO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Dalila Vidallé <sup>(1)</sup>, María E. Lucena <sup>(2)</sup>, Sofía Prato <sup>(3)</sup>

(1) Médica Especialista en Ginecología y Mastología

(2) Médica Especialista en Diagnóstico por Imágenes

(3) Médica Especialista en Ecografía

Unidad de Mastología - Instituto Cardiovascular de Rosario - Urquiza 2240, (2000) Rosario, Argentina

Correspondencia a: [dvidalle@hotmail.com](mailto:dvidalle@hotmail.com)

Fecha de publicación: 24/02/2023

**Citación sugerida:** Vidallé D, Lucena ME, Prato S. Predicción de la enfermedad residual por resonancia mamaria luego de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. Anuario (Fund. Dr. J. R. Villavicencio) 2023;30. Disponible en: <https://villavicencio.org.ar/anuario/30/prediccion-de-la.pdf>. ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/o5g7ikxd2>

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>), esto permite que Ud. lo use, lo distribuya y lo adapte, sin propósitos comerciales, siempre que se cite correctamente el trabajo original. Si crea un nuevo material con él, debe distribuirlo con la misma licencia.

## Resumen

Se ha propuesto que la resonancia magnética nuclear tiene un papel relevante en la orientación de la extensión quirúrgica del cáncer de mama al medir el tamaño del tumor residual después de la quimioterapia neoadyuvante, y se ha demostrado que tiene una buena sensibilidad para detectar la enfermedad residual en ese entorno. Nuestro objetivo principal fue evaluar la precisión de la resonancia magnética en la evaluación de la enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. Evaluamos 77 mujeres con cáncer de mama tratadas en la Unidad de Mastología de Grupo Oroño, que se sometieron a una resonancia magnética antes y después de la quimioterapia neoadyuvante. La precisión de la resonancia mamaria para detectar enfermedad residual fue del 95%. La correlación de respuesta entre resonancia mamaria y patológica fue muy alta. Las tasas de respuesta parcial por resonancia para los tumores luminales HER2 y triple negativos oscilaron entre el 60 al 70%; siendo menores para los tumores HER2 y triple negativos, entre el 22% y el 38%. La presencia de la enfermedad residual en pacientes con cáncer mama tratados con quimioterapia neoadyuvante podrán

## PREDICTION OF RESIDUAL DISEASE BY MRI AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

### Abstract

It has been suggested that MRI has a relevant role in guiding the surgical extent of breast cancer by measuring the size of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy; likewise, it has also been shown that MRI has a good sensitivity for residual disease detection. Our primary objective was to evaluate the accuracy of MRI in the assessment of residual disease after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Seventy seven women with breast cancer treated at Grupo Oroño Mastology Unit were evaluated; all the patients underwent MRI before and after neoadjuvant chemotherapy. The accuracy of breast MRI for detecting residual disease was 95%. The response correlation between breast MRI and pathology was very high. MRI partial response rates for HER2- and triple-negative luminal tumors ranged from 60 to 70%; lower rates for HER2- and triple-negative tumors ranged from 22% to 38%. The presence of residual disease in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy could be accurately assessed using breast MRI.

evaluarse con precisión mediante resonancia mamaria.

**Palabras clave:** Resonancia mamaria, neoadyuvancia, cáncer de mama.

**Keywords:** Nuclear magnetic resonance, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer.

### Introducción:

Se ha propuesto que la resonancia magnética nuclear (MRI) tiene un papel relevante en la orientación de la extensión quirúrgica del cáncer de mama al medir el tamaño del tumor residual después de la quimioterapia neoadyuvante (NAC), y se ha demostrado que tiene una buena sensibilidad para detectar la enfermedad residual en ese entorno.<sup>1</sup> Dado que las pautas actuales para la evaluación de la respuesta recomiendan la evaluación del diámetro tumoral más grande, la estimación del diámetro más grande por resonancia magnética puede guiar las decisiones sobre si se debe intentar una mastectomía posterior o una cirugía conservadora (CC), así como ayudar en la planificación del volumen de resección para lograr márgenes quirúrgicos libres en CC.<sup>2</sup> Por lo tanto, la subestimación del tamaño del tumor puede conducir a márgenes quirúrgicos comprometidos y cirugía de reescisión; la sobreestimación puede conducir a una cirugía demasiado radical (incluida la mastectomía cuando la CC podría haber sido posible) y peores resultados estéticos y psicosociales.<sup>3</sup>

La evaluación del tamaño del tumor antes de la cirugía está sujeta a varios errores potenciales.<sup>4</sup> La inflamación reactiva, la fibrosis o la necrosis en respuesta a la NAC pueden presentarse como áreas de realce en las imágenes de resonancia magnética, que pueden ser difíciles de distinguir del tumor residual.<sup>5,6</sup> La regresión del tumor como depósitos tumorales múltiples y dispersos también puede dificultar la evaluación del diámetro mayor, con diferentes enfoques de medición que incluyen o excluyen, interviniendo tejido normal.<sup>7,8</sup> El carcinoma ductal in situ (DCIS) puede no visualizarse bien o, alternativamente, puede ser indistinguible del cáncer invasivo.<sup>9</sup> Los artefactos de imagen también pueden introducir errores en la estimación del tamaño tumoral. Por ejemplo, la colocación de marcadores alrededor del tumor puede producir áreas de mayor intensidad de señal, que son difíciles de distinguir de los focos residuales, o áreas de baja señal, que pueden contribuir a la subestimación del tamaño.<sup>10</sup> Además, la naturaleza intrínsecamente flexible del tejido mamario significa que

las dimensiones del tumor pueden variar según la posición de la paciente.<sup>11</sup>

En nuestro estudio, investigamos la precisión de la resonancia magnética mamaria en la evaluación de la enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. También evaluamos el rendimiento de la MRI en la predicción de la respuesta patológica completa (pCR) y su análisis según subtipos moleculares. Y por último analizamos la concordancia entre la patología y los hallazgos de la MRI preoperatoria, después de NAC para el cáncer de mama.<sup>3</sup>

### Objetivos:

El objetivo primario fue evaluar la precisión de la resonancia magnética en la evaluación de la enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. Como objetivos secundarios evaluamos el rendimiento de la MRI en la predicción de la respuesta patológica completa y su análisis según subtipo molecular. Y además analizamos la utilidad de la MRI para la evaluación preoperatoria en pacientes con diagnóstico en cáncer de mama después de NAC.

### Material o población y métodos:

Setenta y siete mujeres con cáncer de mama tratadas en la Unidad de Mastología de Grupo Oroño, se sometieron a una resonancia magnética antes y después de la quimioterapia neoadyuvante entre mayo de 2017 y marzo de 2022. Los criterios de inclusión fueron: 1) diagnóstico patológico inicial de cáncer de mama, 2) recibir NAC y posterior cirugía mamaria, y 3) evaluar la respuesta tumoral después de NAC y antes de la cirugía con RMI. Los criterios de exclusión fueron: 1) biopsia quirúrgica para diagnóstico de cáncer de mama, y 2) cáncer de mama acompañado de otros tumores malignos. El diagnóstico de cáncer de mama para todas las pacientes se basó en una biopsia percutánea con aguja gruesa. Las MRI fueron realizadas en equipo cerrado 1.5 T, con bobina dedicada a mama. Para cada paciente



se obtuvo la forma (masa y no masa), el tamaño tumoral (en caso de multifocalidad se dimensionó el de mayor tamaño en mm) y después del tratamiento neoadyuvante se evaluó la respuesta como parcial (no especificado), parcial concéntrica, parcial fragmentada, parcial mixta, respuesta completa, estable (sin respuesta) y progresión. Se definió la respuesta patológica según los criterios de Sataloff<sup>12</sup>: a- pCR (respuesta patológica completa) como efecto terapéutico total o casi total, b- pPR (respuesta patológica parcial) como el efecto terapéutico mayor del 50% pero menor que el efecto total o casi total, c- Estable como la ausencia de efecto terapéutico o efecto menor del 50% y d- Progresión. La precisión fue igual al resultado de  $(VP+VP)/total$ , donde VP es verdadero positivo. La respuesta obtenida a la quimioterapia de los tumores residuales obtenidos mediante resonancia magnética se comparó con las respuestas de los hallazgos patológicos para evaluar la precisión de la resonancia magnética en la detección del tumor residual.

Como se dijo anteriormente, se definió pCR a la desaparición completa del carcinoma invasivo en el área del tumor primario en el estudio microscópico, independientemente de la presencia de carcinoma in situ (ypT0/is) y estado ganglionar negativo (ypN0). La sensibilidad fue igual al resultado porcentual de  $VP/(VP+FN)$ , la especificidad al resultado de  $VP/(VP+FP)$ , el VPP al resultado de  $VP/(VP+FP)$ , y VPN el resultado de  $VN/(VN+FN)$ , donde FN es falso negativo, FP es falso positivo, VPP es valor predictivo positivo, VPN es valor predictivo negativo y VN es verdadero negativo. Los intervalos de confianza del 95% se estimaron de acuerdo con el método de aproximación normal para sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

De las pacientes que lograron pCR (ypT0 ypN0 o ypTis ypN0), se calculó la tasa de presentación según subtipo molecular basado en Inmunohistoquímica (IHQ).<sup>13</sup>

Luego comparamos los tamaños del tumor preoperatorio en la MRI con la respuesta histopatológica obtenida en la resección quirúrgica. Los tumores se dividieron en cuatro grupos histológicos: carcinoma ductal invasivo (CDI), carcinoma lobular invasivo (CLI), mixto y otros tumores (incluyendo carcinoma de mama mucinoso, papilar, tubular y apócrino). Se comparó la respuesta de la MRI con la respuesta de referencia obtenida a partir de la medición microscópica de los tumores. La concordancia se definió como una diferencia  $\leq 5$  mm entre la RMI y la patología.

## Resultados:

La edad media fue de 48 años. La mayoría de los tumores correspondieron a carcinomas ductales (n: 66, 85,7%).

La precisión de la MRI para detectar enfermedad residual fue del 95%. La correlación de respuesta entre MRI y patología fue muy alta. Las tasas de respuesta parcial por MRI para los tumores luminales no HER (A Y B) y luminales HER2 oscilaron entre el 61% al 71%; siendo menores para los tumores HER2 y TN, entre el 22% y el 38% (Tabla 1).

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la MRI fueron 97,9%, 92,8%, 96% y 96,3%, respectivamente. Las tasas de respuesta completa por MRI para los tumores TN y HER2 oscilaron entre el 50 al 77%; siendo menores para los tumores luminales, entre el 9% y el 15%. La predicción de pCR por imagen difirió en diferentes subtipos moleculares (Tabla 1).

De 77 pacientes, 28 (36%) presentaron pCR. Expresamos como tasa de pCR en cada subtipo molecular. Encontramos 9 casos HER2, obteniendo pCR en 7 (77,8%); 18 casos Triple Negativo (TN), pCR en 9 (50%); 16 casos Luminal B HER2, pCR en 9 (56,3%); 21 casos Luminal B, pCR en 2 (9,5%); 13 casos Luminal A, pCR en 1 (7,7%). Las tasas más altas de pCR se obtuvieron en los tumores HER2, TN y Luminal B HER2, representando el 77,8%, 50% y 56,3% respectivamente. Obtuvimos un 45% de respuesta completa ganglionar, 23 de 51 pacientes con axila inicialmente positiva. En la respuesta patológica completa ganglionar las tasas más altas se obtuvieron en los TN 30,4%, los Luminal B 22%, los HER2 22% y los Luminal B HER2 17% (Tabla 2) (Figura 1).

Encontramos una concordancia entre la MRI posterior a quimioterapia y el informe anatomopatológico posterior a cirugía del 93,5%. Solamente en 3 casos la MRI sobreestimó los resultados y en un solo caso subestimó los resultados. Los cuatro casos fueron tumores ductales multifocales luminales B HER 2 y uno de ellos tuvo CDIS residual con micrometástasis axilar.

## Discusión:

El tamaño del tumor es uno de los factores más importantes en la evaluación clínica y patológica del cáncer de mama. En el entorno neoadyuvante, la información precisa sobre la extensión de la lesión residual ayuda a guiar el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.<sup>14, 15</sup> La precisión de la MRI para detectar enfermedad residual fue del 95%. La correlación de respuesta entre MRI

**Tabla 1:** Respuesta a la neoadyuvancia

Prueba diagnóstica	Prueba de referencia		
	Enfermos	Sanos	Total
Positivo	102	8	110
Negativo	50	370	420
Total	152	378	530

Abreviaturas: pPR: respuesta patológica parcial, pCR: respuesta patológica completa, MRI: resonancia mamaria.

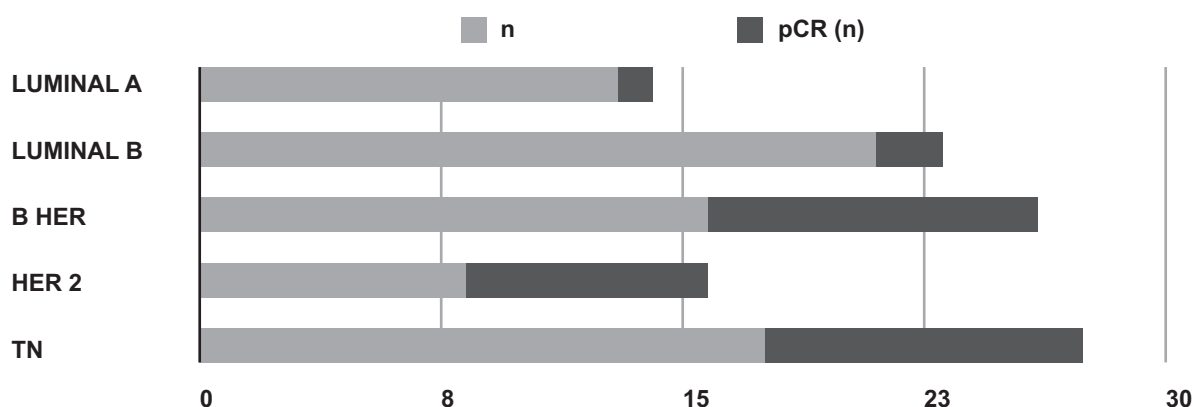
**Tabla 2:** Respuesta patológica completa según la inmunohistoquímica

	Valor (%)	IC	(95%)
Sensibilidad	67,11	59,31	74,90
Especificidad	97,88	96,30	99,47
Valor predictivo +	92,73	87,42	98,03
Valor predictivo -	88,10	84,88	91,31
Prevalencia	28,68	24,73	32,62

Abreviaturas: IHQ: inmunohistoquímica, pCR: respuesta patológica completa.

**Figura 1:** Respuesta patológica completa según la inmunohistoquímica

	LUMINAL A	LUMINAL B	B HER	HER 2	TN
n	13	21	16	16	18
pCR (n)	1	2	9	9	9



Abreviaturas: IHQ: inmunohistoquímica, pCR: respuesta patológica completa, TN: triple negativo.

y patología fue muy alta. Combinamos las estimaciones entre el tamaño del tumor residual medido por MRI y la anatomía patológica para detectar diferencias mayores a 5mm y encontramos una concordancia del 93,5%. En 3 casos la MRI sobreestimó los resultados y en un solo caso subestimó los resultados. Los cuatro casos fueron tumores ductales multifocales luminales B HER 2 y uno de ellos tuvo CDIS residual con micrometástasis axilar. La MRI tenía una tendencia a sobrestimar ligeramente el tamaño patológico después de la NAC, con escasa importancia clínica en términos de sus implicaciones para la elección del enfoque de tratamiento.

Aunque la patología se considera el "estándar de oro", se han identificado una variedad de errores potenciales en la medición patológica, lo que significa que pueden ocurrir discrepancias con la patología incluso cuando el tamaño del tumor residual se evalúa con precisión antes de la cirugía.<sup>11,16,17</sup>

Existe evidencia de una fuerte asociación entre los distintos subtipos moleculares y la posibilidad de lograr una pCR. Determinar el subtipo molecular del tumor o su aproximación por IHQ, revela el diferente comportamiento de cada subtipo en respuesta a la NAC. En general, una biología tumoral más agresiva se asocia con una mayor frecuencia de pCR y mejoría del pronóstico en este subgrupo de pacientes.<sup>18</sup> Tumores con subtipos

más favorables presentan menos frecuentemente pCR con NAC. En nuestro trabajo las tasas más altas de pCR se obtuvieron en los tumores HER2, TN y Luminal B HER2, representando el 77,8%, 50% y 56,3% respectivamente, en coincidencia con los datos de la literatura. Obtuvimos una predicción de pCR por MRI mayor del 90%, con una sensibilidad del 98%, especificidad 93%, con un VPP y VPN del 96%. La resonancia magnética pudo predecir una pCR con suficiente precisión. El informe de las imágenes para pCR debe tener en cuenta los subtipos moleculares del tumor primario.

### Conclusiones:

La presencia de la enfermedad residual en pacientes con cáncer mama tratados con NAC podrían evaluarse con precisión mediante MRI. La resonancia magnética pudo predecir una pCR con suficiente precisión.

La probabilidad de lograr pCR depende del subtipo molecular. La tasa de pCR es mayor en los tumores con sobreexpresión del HER2 y en el subtipo molecular Triple Negativo. La resonancia magnética de mama proporciona una importante herramienta para la evaluación preoperatoria de la respuesta del tumor a la quimioterapia.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Bibliografía:**

1. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:321-333.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228-247.
3. Irwig L, Bennetts A. Quality of life after breast conservation or mastectomy: A systematic review. *Aust N Z J Surg.* 1997;67:750-754.
4. Padhani AR, Husband JE, et al. Are current tumour response criteria relevant for the 21st century?. *Br J Radiol.* 2000;73:1031-1033.
5. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:868-877.
6. Belli P, Costantini M, Malaspina C, et al. MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol.* 2006;61:946-953.
7. Wright FC, Zubovits J, Gardner S, et al. Optimal assessment of residual disease after neo-adjuvant therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer - clinical examination, mammography, or magnetic resonance imaging? *J Surg Oncol.* 2010;101:604-610.
8. Bollet MA, Thibault F, Bouillon K, et al. Role of dynamic magnetic resonance imaging in the evaluation of tumor response to preoperative concurrent radiochemotherapy for large breast cancers: a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:13-18.
9. Berg WA, Madsen KS, Schilling K, et al. Breast cancer: comparative effectiveness of positron emission mammography and MR imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. *Radiology.* 2011;258:59-72.
10. Lobbes M, Prevos R, Smidt M. Response monitoring of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy using breast MRI – a review of current knowledge. *Journal of Cancer Therapeutics and Research.* 2012;1:34.
11. Tucker FL. Imaging-assisted large-format breast pathology: program rationale and development in a non-profit health system in the United States. *Int J Breast Cancer.* 2012;1:1-16.
12. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: A determinant of outcome. *J Am Coll Surg.* 1995;180:297-306.
13. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24:2206-2223.
14. Bossuyt PM, Leeflang MM, et al. Developing criteria for including studies. In *cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy Version 0.4.* The Cochrane Collaboration. 2008;2:1-15.
15. Lobbes MB, Prevos R, Smidt M, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging.* 2013;4:163-175.
16. Lagios MD. Problems in the assessment of tumor size: an elusive grail in current practice. *Semin Breast Dis.* 2005;8:24-30.
17. Provencher L, Diorio C, Hogue JC, et al. Does breast cancer tumor size really matter that much? *Breast.* 2012;21:682-685.
18. Reig B, Lewin AA, Heacock L, et al. Breast MRI for evaluation of response to neoadjuvant therapy. *RadioGraphics.* 2021;41:665-679.